

妊娠，拳子，催奇性の問題点

弘前大学医学部神経精神科助教授
兼子 直

はじめに

てんかん治療が著しく進歩し、多くの患者の発作は抑制されるようになった。しかし、現在でも発作が完全には抑制されない難治てんかんといわれる一群の患者が存在する。一方、てんかんに対する社会の見方が是正され、患者自身の病気に対する認識も大きく変化している。このような状況下で、多くの患者が結婚し、子どもをもつことを望むようになったのは当然のことであろう。しかし、患者は妊娠に際しては「子どもにてんかんが遺伝しないだろうか」、「子どもに奇形が生じないだろうか」という不安を常に抱いていることには変わりはない。「てんかんと妊娠・出産」に関しては別に出版されているので(岩崎学術出版)、ここでは難治てんかん患者の妊娠および出生児の奇形発現の問題に的を絞り考えることにする。

1. 妊娠中のてんかん発作頻度

表1に妊娠前と妊娠中の発作頻度変化を検討した報告をまとめた²⁹⁾。抗てんかん薬(AED)の compliance を厳密に検討した研究結果では、妊娠中に発作頻度が増加するのは20%以下で、70~80%の症例では発作頻度は変化しないことが明らかとなっている^{17,42,48)}。妊娠中の発作頻度変化の要因としては胎児の性、てんかんの罹病期間は必ずしも有意な関連性は確認されてはいない²⁶⁾。一方、部分発作をもつ症例の85.7%が妊娠中に発作が増加⁶⁾、あるいは複雑部分発作が妊娠中に有為に増加するという報告¹⁾があり、妊娠前発作頻度⁴⁹⁾、不眠⁴⁸⁾も妊娠中発作頻度の増加に関連する。したがって、服薬の規則性のみならず発作型、妊娠前発作頻度、睡眠不足は妊娠中の発作頻度変化にとり重要な要因となる。AEDの poor compliance の主な原因はAEDの胎児・新生児に対する副作用の心配であり⁴²⁾、妊娠前カウンセリングでは患者のこれらの疑問、不安に十分答えておく必要がある。妊娠前から発作抑制困難な成人の難治てんかんの多くは部分発作、なかんずく複雑部分発作であり、これらの症例では妊娠中に発作頻度が増加する可能性がある。発作頻度に影響する他の要因としては妊娠中のAED血中濃度の低下がきわめて重要と考えられてきた。確かに血中濃度低下と発作の発来が一致する症例もあるが、一致しない症例の方も多い⁴⁷⁾。しかも、AEDに対する compliance が良い限り極端な血中濃度の低下はみられず、発作の抑制に直接関与するのは遊離型

表1 Changes in seizure frequency during pregnancy compared with pregestational frequency²⁷⁾

Study	Definition of Increase	No. Pregnancies	% Increase	% Decrease	% Same
Knight and Rhind (1975)	No	100	44	5	51
Dam et al. (1979)	No	14	14	14	71
Canger et al. (1980)	Yes	33	36	24	39
Canger et al. (1982)	Yes	61	41	9	50
Remillard et al. (1982)	No	78	46.2	3.8	50
Schmidt et al. (1982)	No	38	8	5	87
Schmidt et al. (1983)	Yes	136	37	13	50
Svigos (1984)	Yes	75	24	—	—
Otani (1985)	Yes	110	23	7	70
Bardy (1987)	Yes	154	32	15	54
Kan et al. (1993)	Yes	54	9	15	76

AED 濃度であり、妊娠中の AED 濃度低下がどの程度発作頻度変化を説明するかは不明である。妊娠中の血中濃度低下の要因については別にまとめた²⁷⁾のでここでは割愛する。妊娠中の AED 血中濃度が低下した症例に対し、投与量を増し血中濃度を補正しても発作頻度減少は得られていない³⁴⁾。したがって、血中濃度が低下しても、まず、complianceを確認し、その上で、発作が悪化した時にのみ AED を増量すべきであり、Brodie(1990)の phenytoin(PHT)血中濃度が25%以上低下したら PHT を25mg 増量せよという見解は妥当ではない⁴⁾。

妊娠中に発作増加の可能性がある難治性てんかんでは、妊娠前から十分な時間を取りその間に発作抑制を試み、AED の投薬内容を吟味し剤数を減らす必要はあるが、発作抑制を求めて多量の AED を投与することは避けるべきである。出産しても育児が現実的ではない症例では周囲に協力する人がいない時には避妊も止むを得ないこととなる。

2. てんかん発作の妊娠に及ぼす影響

発作は一過性にプロラクチン濃度を上昇させ⁵²⁾、生理のサイクルに影響するため発胎頻度が減少する可能性がある。実際に患者の授精率は低い⁵⁴⁾、AED はホルモン濃度を変化させるため^{19,50)}、この授精率低下に関与するだけでなく妊娠の維持にも影響する。母親の全般的にけいれん発作は胎児の低酸素状態、切迫流産・早産の原因になりえ、われわれの初期の経験では約1%の症例に発作による流産が認められている。難治性てんかんではこのことに特に留意すべきである。後述するように、妊娠初期のけいれん発作による胎児の低酸素状態が直接奇形を生じさせたという証拠はなく、むしろ発作抑制困難な症例には多剤併用、AED 多量投与がなされ、その結果奇形は増加すると考えた方が妥当である。

3. 児の奇形

1) 奇形頻度

AED 服薬てんかん婦人から出生した児の奇形頻度は一般人口の児に比較し高率である。表 2 に主な前方視的研究をまとめたが、一般人口の平均奇形頻度は 4.8%，非服薬てんかん妊婦の児では 5.7%，妊娠第 1 期に服薬して出産したときには 11.1% になる。父親がてんかんの時はその頻度は 8.4% で、母親がてんかんの時に比較し低率である²⁵⁾。これまでに報告された奇形の内訳は表 3³⁾ に示したが、その中では口唇裂、口蓋裂、心奇形が多い。Valproate (VPA) と二分脊椎との関連が注目されているが³⁶⁾，carbamazepine (CBZ) でも同様の関連が報告されており⁴⁶⁾，各種 AED に特異的奇形があるか否かは今後対象症例を増し再検討が必要である。

表 4 に予期的に検討した 1,001 例中、505 例の単剤投与例の児の各 AED 別奇形発現頻度をまとめた。非服薬群では 5.1% に奇形が認められ、CBZ, phenobarbital (PB) の頻度は非服薬群と同等かそれより低く、primidone (PRM), VPA, phenytoin (PHT) では非服薬群より高率である³⁰⁾。多剤併用にすると奇形頻度は著しく高まるが^{23,35)}，多剤併用で問題となる AED の組合せは VPA+CBZ, PHT+PRM で、これらの併用は避けねばならない^{27,28)}。

表 2 Results of 12 prospective studies of the incidence of malformations in offspring of epileptic mothers and controls²⁵⁾

Authors	Epileptic mothers (total)			Treated epileptics			Untreated epileptics			Control population		
	n LB	n malif.	%	n LB	n malif.	%	n LB	n malif.	%	n LB	n malif.	%
South, (1972)	31	2	6.5	22	2	9.1	9	0	0	7,865	190	2.4
Kuenssberg and Knox, (1973)	48	3	6.2	48	3	6.2	—	—	—	14,620	447	3.0
Hill et al., (1974)	28	7	25.0	28	7	25.0	—	—	—	165	7	4.2
Goujard et al., (1974)	42	1	2.4	39	1	2.6	3	0	0	12,691	219	1.7
Shapiro et al., (1976)	305	32	10.5	102	12	11.8	—	—	—	49,977	3,216	6.4
Granstrom and Hiilesmaa, (1982)	147	7	4.8	134	7	5.2	16	0	0	—	—	—
Nakane, (1982)	179	23	11.4	164	22	13.4	15	1	6.7	—	—	—
Koch et al., (1982)	86	7	8.1	70	5	7.1	16	2	12.5	43	2	4.7
Bossi et al., (1982)	49	4	8.1	46	4	8.7	3	0	0	—	—	—
Lindhoud et al., (1982)	165	16	9.7	151	15	9.0	14	1	7.1	—	—	—
Miyakoshi and Seino, (1984)	132	20	15.2	123	20	16.3	9	0	0	—	—	—
Kaneko et al., (1986)	192	26	13.2	172	24	14.0	20	2	10.0	—	—	—
Total	1,404	148	10.5	1,099	122	11.1	105	6	5.7	85,361	4,081	4.8

nLB=number liveborn ; n malif.=number malformed.

表3 Types of congenital malformations observed in 9,540 newborns of treated epileptic mothers³⁾

Malformations	n	% of liveborn
Facial or ear anomalies	168	1.8
Cleft lip and/or palate	155	1.6
Heart disease	165	1.8
Ventricular septal defect	51	0.5
Skeletal anomalies	217	2.3
Nail or digital hypoplasia	68	0.7
Clubfoot	60	0.6
Hip dislocation	51	0.5
CNS defects	74	0.8
Microcephaly	30	0.3
Hydrocephalus	11	0.1
Meningomyelocele	14	0.2
Gastrointestinal malformations	86	0.9
Inguinal hernia	37	0.4
Genitourinary anomalies	88	0.9

表4 Incidences of malformations in offspring of monopharmacy cases³⁰⁾

Drugs	Malformed offspring	Total offspring	%
No drugs	5	99	5.1
Primidone	5	30	16.7
Valproate	12	87	13.8
Phenytoin	12	138	8.7
Carbamazepine	8	160	5.0
Phenobarbital	3	75	4.0
Total	40	505	7.9

2) 奇形発現に関与する要因

奇形に関連する母体要因としては催奇性を有する AED 代謝産物分解酵素 (epoxide hydrolase など) 活性⁹⁾ および一部の小奇形とてんかんが報告¹⁰⁾ されている。家族内に多発したてんかんと口唇・口蓋裂との関連を検討した研究でも、奇形の原因は AED にあるとされた¹²⁾。妊娠第 1 期のけいれん発作が奇形を誘発することは臨床的に確認されておらず、しかも AED 関連要因を調整することで奇形発現率が大きく低下することが知られており²⁶⁾、難治てんかんで発作抑制を求めていたずらに AED を増量することは危険である。AED は葉酸を低下させ^{14,53)}、奇形発現要因になるが^{8,40)}、VPA は葉酸濃度を低下させない¹⁴⁾。しかし、VPA は葉酸代謝過程に影響することが知られて

いる⁵⁵⁾。

一方、投与量あるいは血中濃度と奇形発現の有意な関連が報告されている AED には VPA^{2,15)}, PHT⁷⁾, methylphenobarbital(MPB)²⁷⁾がある。VPA および催奇性を有する 4-en VPA は胎児血に蓄積し^{21,32)}, VPA 濃度と 4-en VPA 濃度は正の相関を示し³³⁾, 動物実験では VPA 血中濃度に依存し奇形発現が増加する³⁸⁾。臨床的にも AED 併用投与で奇形発現率は著しく高まり、中でも VPZ+CBZ^{23,35)}, PHT+PRM²⁷⁾で高い。これには AED 併用による AED の活性代謝産物増加が関与しているようである。4-en VPA とともに PHT, CBZ, MPB, PRM などの epoxide 体の増加が目される^{16,37)}。つまり、PHT¹¹⁾, PB, VPA⁴¹⁾は CBZ の epoxidation を促進、あるいは epoxide 体の分解を抑制し^{31,43,44)}, 4-en VPA は VPA に CBZ, PHT の併用で増加する³³⁾。実際に PHT 服薬てんかん妊婦の児の奇形は母体の epoxide hydrolase 活性に規定されるという臨床報告⁵⁾もある。一方、生体内での prostaglandin(PGS)合成過程の酵素 PGS hydroperoxidase が PHT の free radical 生成を高め、それが奇形に関連するという指摘もある⁵⁶⁾。これらの報告から考えられる AED の催奇性の機序をまとめると図 1 のようになる。図には奇形発現に至る過程を AED 投与量、AED 代謝産物、AED による葉酸濃度・代謝変化、甲状腺ホルモン(T₄)・甲状腺刺激ホルモン(TSH)濃度変化の観点から整理してある。妊娠、VPA 以外の AED は葉酸を低下させ¹⁴⁾, PHT は TSH, T₄を、CBZ は T₄を低下させる²⁴⁾。これは児の子宮内発育、特に頭部の発育抑制に関連する^{18,22)}。多量の AED に被曝した児の生下時の体重、頭囲は小さい。

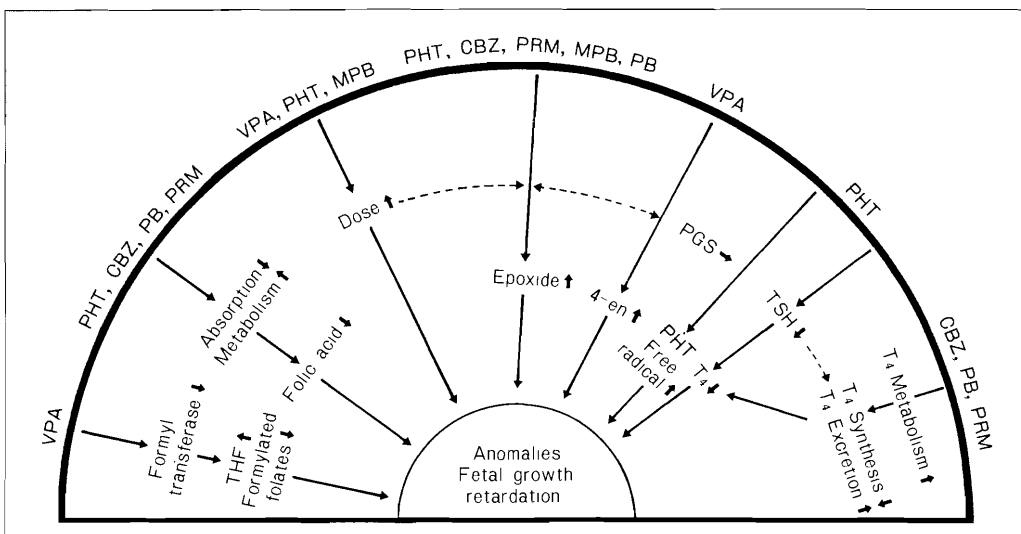


図 1 Schematic Presentation of possible mechanisms of teratogenesis of antiepileptic drugs. See text for details.

4. 授乳

授乳は免疫的に児を保護するだけでなく、児の吸う、かみつく、微笑むといった行動が母の愛着を触発するため母の精神的充足感にもつながり重要である。しかし、AEDは種々の割合で母乳中に排泄される(表5)²⁵⁾。半減期の長いPB, PRM, benzodiazepine (BZP)などを多量に服用している母が授乳すると、新生児は入眠し、吸啜不良を起こし、生後の体重増加が悪い²⁰⁾。これは生後1週間以内の児はAED特にPB, PRM, BZPに対する代謝能力が十分でなく、経胎盤的に投与されたAEDと母乳を介して投与されたAEDを速やかに排泄できないためと考えられ⁵¹⁾、離脱症状も授乳群で長期化する傾向がある。したがって、離脱症状を適切かつ早急に治療するためにもBZP, PB, PRMを多量に服用中の母は出産後1週間は人口栄養を併用した方がよい。

5. 児の発達と育児

多量のPB, PRM, PHTあるいはBZPに子宮内で曝露した児では、生後の数日間にはAED離脱症状としての振戦、けいれん、過敏、吸啜不良、過度の啼泣、睡眠障害などに注意する必要がある¹³⁾。通常のAED治療の範囲内の投与量では児の身体的発達、神経学的発達は長期的にはAEDの影響は受けず、正常対象群と差はない。しかし、AED投与量が多ければ子宮内発育抑制が生後どの程度回復するかは現在不明である。

精神運動発達についても、胎児期の母親のてんかん発作、AED投与量は生後1歳半頃までは影響するが、それ以降はむしろ母親の育児能力が重要になり、結果として長期的にはそれほど問題にならない⁹⁾。しかし、難治性てんかんでは発作のみならず多量のAED服薬による母親の認知機能の低下、性格変化など育児能力に問題を有することが少なくないため、子どもの発達の回復が遅れることもあり³⁹⁾、その対策が必要になる。現在、難治てんかんを持つ女性の児の精神運動発達については十分検討されておらず、今後の検討が必要である。定期的に心身の発達検査、脳波検査を行い、言語発達やその他のハンディキャップの存在が明らかになった時には専門家による治療、育

表5 Antiepileptic drug concentrations in maternal serum and milk²⁵⁾

Drug	Milk concentration ($\mu\text{g/ml}$)	Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)	M/S ratio (%)	%
Phenytoin	0.64 ± 0.03	2.96 ± 0.37	18.84 ± 1.16	115
Phenobarbitone	4.38 ± 0.31	11.78 ± 0.74	34.55 ± 1.51	131
Primidone	3.47 ± 0.26	5.01 ± 0.38	62.35 ± 3.19	104
Carbamazepine	2.02 ± 0.14	4.70 ± 0.25	43.42 ± 1.69	72
Valproic acid	3.02 ± 1.50	54.95 ± 4.21	4.44 ± 1.12	35
Ethosuximide	23.00 ± 2.05	32.00 ± 4.54	78.32 ± 10.38	6

Each value is the mean \pm S.E.

N indicates number of samples.

M/S ratio indicates milk concentration/serum concentration ratio.

児指導が必要になる。難治てんかん患者の場合には、母親の発作により子どもが事故に巻き込まれないようにするためにも育児上家族の協力が必須となる。

6. 難治性てんかん患者の治療

妊娠可能てんかん女性の治療管理基準を表6にまとめたが、難治てんかんの場合には特別な配慮が必要になる。抑制困難な発作、多量の AED による母親の育児能力の低下、しばしば認められる性格変化、精神病状態などのため結婚・妊娠・育児には困難が伴うことが多く、カウンセリングには配偶者、家族の同席が望ましい。妊娠・出産・育児は現実的ではない症例もあり、治療者は十分な情報を提供し、その上で結婚・妊娠の可否は当事者およびその家族の決定にゆだねるべきである。避妊が必要なときには VPA, benzodiazepines 以外の AED は避妊薬の効果を減弱することも伝える必要がある。Trimethadione, MPB は投与すべきではなく、VPA は妊娠前から徐放剤に変更し、発作抑制が望ましいとはいえ多量の AED 投与は避けるべきで、妊娠中、出産時にはてんかん重積状態の出現に留意し、産後は授乳の可否、育児上の家族の協力につ

表6 妊娠可能てんかん婦人の治療に関するガイドライン

1 妊娠前

カウンセリング：経口避妊薬に対する AED の作用、妊娠・出産経過、胎児・新生児に対する AED の影響、産褥経過、てんかんの子どもへの遺伝性等について説明する。

治療：妊娠前の発作の抑制が重要。

服薬妊娠により奇形発現は健康者の場合の2～3倍である。

妊娠前にAED単剤治療に切り替えるよう努める。単剤でもtrimethadione, MPB投与例は他のAEDに変更し、VPA, CBZも可能であれば他剤へ変更する。特に、PHT+PRM, VPA+CBZ, バルビツール剤+CBZは避ける。VPA投与が必要な時には徐放剤へ変更する。

葉酸濃度を測定し、低値であれば1～2 mg/dayの葉酸を補充する。

2 妊娠中

産科、てんかん科への定期的な通院(胎児モニタリング)。

規則的 AED の服薬、規則的生活の確認。

葉酸の測定(低いときには1～2 mg/dayの補充)。

AED 血中濃度の測定。AED 血中濃度の低下が認められた時、規則的服薬を確認する。服薬が規則的でありながら発作が悪化している場合に AED を増量。

妊娠18週に超音波診断、16週で血清 AFT の測定(VPA, CBZ 服用例で、特に必要)。

けいれん発作発来による切迫流・早産に注意

3 出産時および産褥期

母・児の状況を検討し、通常分娩が可能か否か正確に判定。

分娩前後で服薬が不規則になりがちのため、けいれん発作の頻発や重積状態に注意。

出産時に、児にビタミンKを1 mg 投与。

授乳は原則的に可能。

産後に AED 血中濃度の上昇する症例では AED の投与量を調整する。

母体の睡眠不足を避けるため、育児で家族の協力を求める。

4 乳幼児期

定期健診(心身の発達のチェックを含む)。

脳波記録(年1回)。

ハンディキャップを持つ子供、発達の遅れに対する指導。

無熱性けいれんが反復出現した時、治療開始。

いても配慮する必要がある。定期的検査で児に異常が発見されたときには速やかに関連科と協力し、治療・対策について検討することが重要となる。

●文 献

- 1) Bardy AH: Incidence of seizure during pregnancy, labor and puerperium in epileptic women: a prospective study. *Acta Neurol Scand* 75: 356-360, 1987.
- 2) Battino D, Granata T, Binelli S, Caccamo ML, Canger R, Como ML, Croci D, De Giambattista M, Pardi G, Avanzini G: てんかん婦人の児の子宮内成長および小奇形, 奇形. てんかんと妊娠・出産(福島 裕, 兼子 直編). 岩崎学術出版, pp161-174, 東京, 1993.
- 3) Bossi L: Fetal effects of anticonvulsants. In: Morselli PL, Pippenger CE, Penry JK, eds: Antiepileptic drug therapy in pediatrics, pp37-64, Raven Press, New York, 1983.
- 4) Brodie MJ: Management of epilepsy during pregnancy and lactation. *Lancet* 336: 426-427, 1990.
- 5) Buehler BA, Delimont D, Van Waes M, Finnell RH: Prenatal prediction of risk for the fetal hydantoin syndrome. *NEJM* 322: 1567-1572, 1990.
- 6) Canger R, Avanzini G, Battino D, Bossi L, Franceschetti S, Spina S: Modification of seizure frequency in pregnant patients with epilepsy: a prospective study. In: Janz D, Dam M, Richens A, Bossi L, Helge H, Schmidt D, eds, Epilepsy, pregnancy, and the child. pp33-38, Raven Press, New York, 1982.
- 7) Dansky L, Andermann E, Andermann F, Sherwin AL, Kinch RA: Maternal epilepsy and congenital malformations: correlation with maternal plasma anticonvulsant levels during pregnancy. In: Janz D, Dam M, Richens A, Bossi L, Helge H, Schmidt D, eds, Epilepsy pregnancy, and the child. pp251-258, Raven Press, New York, 1982.
- 8) Dansky LV, Andermann E, Rosenblatt D, Sherwin AL, Andermann F: Anticonvulsants, folate levels, and pregnancy outcome: A prospective study *Ann Neurol* 21: 176-182, 1987.
- 9) Fujioka K, Kaneko S, Hirano T, Fujita S, Sato T, Matsui M, Onishi K, Muramoto N: A study of the psychomotor development of the offspring of epileptic mothers. In: Sato T, Shinagawa S, eds, Antiepileptic drugs and pregnancy. pp196-206, Excerpta Medica, Amsterdam, 1984.
- 10) Gaily E, Granstrom ML, Hiilesmaa V, Bardy A: Minor anomalies in offspring of epileptic mothers. *J Pediatr* 112: 520-529, 1988.
- 11) Hagiwara M, Takahashi R, Watabe M, Amano I, Kan R, Takahashi Y, Kumashiro H: Influence of phenytoin on metabolism of carbamazepine. *Neurosciences* 15: 303-309, 1990.
- 12) Hect JT, Annegers JF: Familial aggregation of epilepsy and clefting disorders. a review of literature. *Epilepsia* 31: 574-577, 1990.
- 13) Hirano T, Kaneko S, Nagasawa K, Arai K, Sato A, Honma H: Complications in neonates born to epileptic mothers. In: Sato T, Shinagawa S, eds, Antiepileptic drugs and pregnancy. pp114-121, Excerpta Medica, Amsterdam, 1984.
- 14) 平野敬之, 岡田元宏, 三原一雄, 大谷浩一, 兼子 直, 福島 裕, 小川克弘: 抗てんかん薬治療と葉酸補充. てんかんと妊娠・出産(福島 裕, 兼子 直編), pp49-58, 岩崎学術出版, 東京, 1993.
- 15) Jager-Roman E, Deichl A, Jakob S, Hartmann AM, Koch S, Rating D, Steldinger R, Nau H, Helge H: Fetal growth, major malformations, and minor anomalies in infants born to women receiving valproic acid. *J Pediatr* 108: 997-1004, 1986.
- 16) Jerina DM, Daly JW: Arene oxides: a new aspect of drug metabolism: metabolic formation of arene oxide explains many toxic and carcinogenic properties of aromatic hydrocarbons. *Science* 185: 573-582, 1974.
- 17) 菅るみ子, 萩原真里子, 高橋留利子, 渡部 学, 熊代 永: 妊娠中のてんかん発作を抑制するための治療方針—自験例54例の検討を通して. てんかんと妊娠・出産(福島 裕, 兼子 直編), pp60-67, 岩崎学術出版, 東京, 1993.
- 18) Kaneko S, Hirano T, Fukushima Y, Sato T, Nomura Y, Shinagawa S, Ogawa Y: Foetal head growth retardation due to antiepileptic drugs: with reference to GH, TSH, T₄ and reverse T₃ concentrations. *Folia Psychiat Neurol Jpn* 37: 25-32, 1982.
- 19) Kaneko S, Otani K, Fukushima Y, Sato T, Narita S, Kurahashi K, Ogawa Y, Nomura Y, Shinagawa S: Effects of antiepileptic drugs on hGH, TSH and thyroid hormone concentrations during pregnancy. *Boil Res Preg* 3: 148-151, 1982.
- 20) Kaneko S, Suzuki K, Sato T, Ogawa Y, Nomura Y: The problems of antiepileptic medication in the neonatal period: is breast-feeding advisable? In: Janz D, Dam M, Richens A,

- Bossi L, Helge H, Schmidt D, eds. Epilepsy pregnancy, and the child. pp343-348 Raven Press, New York, 1982.
- 21) Kaneko S, Otani K, Fukushima Y, Sato T, Nomura Y, Ogawa Y : Transplacental passage and half-life of sodium valproate in infants born to epileptic mothers. *Br J Clin Pharmacol* 15 : 503-505, 1983.
 - 22) Kaneko S, Hirano T, Muramatsu E, Nomura Y : Fetal and neonatal effects of antiepileptic drugs-the physical and psychomotor developments in the offspring of epileptic parents. In : Fujii T, Adams PM, eds, *Functional teratogenesis*. pp205-215, Teikyo University Press, Tokyo, 1987.
 - 23) Kaneko S, Otani K, Fukushima Y, Ogawa Y, Nomura Y, Ono T, Nakane Y, Teranishi T, Goto M : Teratogenicity of antiepileptic drugs : analysis of possible risk factors. *Epilepsia* 29 : 459-467, 1988.
 - 24) 兼子 直 : 薬物治療(3).副作用に関する最近の知見. *てんかん研究の最近の進歩*(秋本波留夫, 山内俊雄編), pp110-122, 岩崎学術出版, 東京, 1991.
 - 25) Kaneko S : Antiepileptic drug therapy and reproductive consequences : Functional and morphologic effects. *Reproductive Toxicology* 5 : 179-198, 1991.
 - 26) Kaneko S, Otani K, Kondo T, Fukushima Y, Nakamura Y, Ogawa Y, Kan R, Takeda A, Nakane Y, Teranishi T : Malformations in infants of mothers with epilepsy and antiepileptic drugs. *Neurology* 42(suppl 5) : 68-74, 1992.
 - 27) 兼子 直 : 妊娠中及び授乳期のてんかん女性の管理. *てんかんと妊娠・出産*(福島 裕, 兼子 直編), pp3-25, 岩崎学術出版, 東京, 1993.
 - 28) 兼子 直, 福島 裕 : 女性てんかん患者の妊娠・出産・育児と治療に関するガイドライン, *てんかんと妊娠・出産*(福島 裕, 兼子 直編), pp317-340, 岩崎学術出版, 東京, 1993.
 - 29) 兼子 直 : 難治性てんかん患者と妊娠. *精神科治療学* 8 : 909-918, 1993.
 - 30) 兼子 直, Battino D, Andermann E, 福島 裕, 菅るみ子, 武田明夫, 中根允文, 小川克弘, 大谷浩一, 寺西孝司, 後藤昌司, Avanzini G, Fumalora C, Ganata T, Molteni F, Pardi G, Canger R : 抗てんかん薬による奇形発現の機序に関する研究—国際共同研究—, *てんかん治療財団研究年報*, 印刷中.
 - 31) Kerr BM, Rettie AE, Eddy AC, Hoiseau P, Guyot M, Wilensky AT, Hevy RH : Inhibition of human liver microsomal epoxide hydrolase by valproate and valpromide : in vitro/in vivo correlation. *Clin Pharmacol Ther* 46 : 82-93, 1989.
 - 32) Kondo T, Otani K, Hirano T, Kaneko S : Placental transfer and neonatal elimination of mono-unsaturated metabolites of valproic acid. *Br J Clin Pharmacol* 24 : 401-403, 1987.
 - 33) Kondo T, Kaneko S, Otani K, Ishida M, Hirano T, Fukushima Y, Muranaka H, Koide N, Yokoyama M : Associations between risk factors for valproate hepatotoxicity and altered valproate metabolism. *Epilepsia* 33 : 172-177, 1992.
 - 34) Lander SM, Eadie MJ : Plasma antiepileptic drug concentrations during pregnancy. *Epilepsia* 32 : 257-266, 1991.
 - 35) Lindhout D, Hoppener RJE, Meinardi H : Teratogenicity of antiepileptic drug combinations with special emphasis on epoxidation (of carbamazepine). *Epilepsia* 25 : 77-83, 1984.
 - 36) Lindhout D, Meinardi H : Spina bifida and in-utero exposure to valproate. *Lancet* 2 : 396, 1984.
 - 37) Martz F, Failinger C, Blake DA : Phenytoin teratogenesis : correlation between embryopathic effect and covalent binding of putative arene oxide metabolite in gestational tissue. *J Pharmacol Exp Ther* 203 : 231-239, 1977.
 - 38) Nau H, Loscher W : Valproic acid and metabolites : pharmacological and toxicological studies. *Epilepsia* 25 : s14-s22, 1984.
 - 39) 野村由美子, 安田すみ江 : 抗てんかん剤服用田からの児の言語発達. *てんかんと妊娠・出産*(福島 裕, 兼子 直編), pp275-286, 岩崎学術出版, 東京, 1993.
 - 40) Ogawa Y, Kaneko S, Otani K, Fukushima Y : Serum folic acid levels of epileptic mothers and congenital malformations. *Epilepsy Res* 8 : 75-78, 1991.
 - 41) Ono T, Takano T, Yoshijima T, Kan R, Masubuchi Y, Takahashi Y, Kumashiro H, and Kokubun J : Influence of sodium valproate on 10,11-epoxidation and Trans 10,11-diol formation in metabolism of carbamazepine. *J Jpn Epilep Soc* 4 : 58-66, 1986.
 - 42) Otani K : Risk factors for the increased seizure frequency during pregnancy and puerperium. *Folia Psychiatri Neurol Jpn* 39 : 33-41, 1985.
 - 43) Pisani F, Fazio A, Oteri G, Ruello C, Gitto F, Russo F, Perucca E : Sodium valproate and valpromide : differential interactions with carbamazepine, in epileptic patients. *Epilepsia*

- 27 : 548-522, 1986.
- 44) Robbins DK, Wedlund PJ, Kuhn R, Baumann RJ, Levy RH, Chang S-L : Inhibition of epoxide hydrolase by valproic acid in epileptic patients receiving carbamazepine. *Br J Clin Pharmacol* 29 : 759-762, 1990.
 - 46) Rosa FW : Spina bifida in infants of women treated with carbamazepine during pregnancy. *N Engl J Med* 324 : 674-677, 1991.
 - 47) Schmidt D, Beck-Mannagetta G, Janz D, Koch S : The effect of pregnancy on the course of epilepsy : a prospective study. In : Janz D, Dam M, Richens A, Bossi L, Helge H, Schmidt D, eds, *Epilepsy, pregnancy, and the child*. pp39-49, Raven Press, New York, 1982.
 - 48) Schmidt D, Canger R, Avanzini G, Battino D, Cusi C, Beck-Mannagetta G, Koch S, Rating D, and Janz D : Change of seizure frequency in pregnant epileptic women. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 46 : 751-755, 1983.
 - 49) Shapiro S, Hartz SC, Siskind V, Mitchell AA, Slone D, Rosenberg L, Monson RR, Heinonen OP : Anticonvulsants and parental epilepsy in the development of birth defects. *Lancet* 2 : 272-275, 1976.
 - 50) Shimada S, Kaneko S, Fukushima Y, Sato T, Otani K, Nomura Y, Ogawa Y, Suzuki K : Hormonal changes in the serum of pregnant epileptic women. In : Sato T, Shinagawa S, eds, *Antiepileptic drugs and pregnancy*. pp73-81 Excerpta Medica, Amsterdam, 1984.
 - 51) Suzuki K, Kaneko S, Saito F, Kubota S, Otani K, Hayashi S, and Takeuchi I. Serum levels of antiepileptic drugs in neonates and in their mothers with epilepsy during puerperium. In : Sato T, Shinagawa S, eds, *Antiepileptic drugs and pregnancy*. pp20-32, Excerpta Medica, Amsterdam, 1984.
 - 52) Trimble MR : Serum prolactin in epilepsy and hysteria. *Br Med J* 2 : 1682, 1978.
 - 53) Ueda S, Inanaga K, Matsumoto T, Kaneko S, Fukushima Y, Sato T, Ogawa Y, Nomura Y : Serum folic acid levels in pregnant epileptic women treated with antiepileptic drugs : a preliminary report. In : Sato T, Shinagawa S, eds, *Antiepileptic drugs and pregnancy*. pp168-173, Excerpta Medica, Amsterdam, 1984.
 - 54) Webber MP, Hauser WA, Ottman R, Annegers JF : Fertility in persons with epilepsy : 1935-1974. *Epilepsia* 27 : 746-752, 1986.
 - 55) Wegner C, Nau H : Alteration of embryonic folate metabolism by valproic acid during organogenesis : implications for mechanisms of teratogenesis. *Neurology* 42(suppl 5) : 17-24, 1992.
 - 56) Wells PG, Zubovits JT, Wong ST, Molinari LM, Ali S : Modulation of phenytoin teratogenicity and embryonic covalent binding by acetylsalicylic acid, caffeic acid and α -phenyl-N-t-butyl nitron. implications for bioactivation by prostaglandin synthetase. *Toxicol Pharmacol* 97 : 192-202, 1989.